



# Современные возможности применения сорафениба при солидных опухолях

К.М.Н. М.Е. АБРАМОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

*По данным ряда исследований, сорафениб демонстрирует противоопухолевую активность у больных почечно-клеточным раком, гепатоцеллюлярным раком, метастатическим радиоiodодрефрактным раком щитовидной железы, различными видами мягкотканых сарком, а также в случаях гастроинтестинальной стромальной опухоли, резистентной к терапии иматинибом и сунитинибом. Кроме того, установлена эффективность сорафениба в комбинации с капецитабином при местнораспространенном и метастатическом HER2-негативном раке молочной железы. При этом выраженность всех видов побочных эффектов применения сорафениба, как правило, не превышает 2-й степени, и эти побочные эффекты легко устраняются посредством редукации дозы или перерыва в приеме препарата.*

Сорафениб – низкомолекулярный ингибитор нескольких белков, обладающих тирозинкиназной активностью. Основной мишенью сорафениба являются белки сигнального пути RAF/MEK/ERK [1], однако он обладает способностью ингибировать и белки семейства RAF (BRAF, CRAF), трансмембранный белок C-kit, рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) (2-го и 3-го типа) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR). Механизм действия препарата обусловлен возможностью ингибировать эти белки: сорафениб ингибирует внутриклеточный путь RAF/

MEK/ERK, трансмембранный C-kit-зависимый путь, а также подавляет ангиогенез, связываясь с VEGFR и PDGFR [2].

В доклинических испытаниях препарат показал эффективность по отношению к широкому спектру злокачественных опухолей, что послужило основанием для инициации I фазы его клинических испытаний.

Результаты исследования I фазы были получены в 2005 г. Данные, полученные при изучении эффективности сорафениба в дозах от 50 до 1200 мг в сутки, позволили установить оптимальные режим приема и дозировку препарата – внутрь по 400 мг 2 раза в сутки [3]. Наиболее частыми побочными эффектами, вне зависимости от

степени их выраженности, были слабость (40% случаев), анорексия (35%), диарея (34%), сыпь (27%) и ладонно-подошвенный синдром. Самыми частыми видами токсичности 3-й и более степени являлся ладонно-подошвенный синдром (8% случаев), слабость (6%) и диарея (4%). Обычно выраженность всех видов побочных эффектов не превышала 2-й степени и наблюдалась у 89% больных. Токсичность легко устранялась посредством редукации дозы или перерывом в приеме препарата. По данным трех разных клинических краткосрочных исследований, при приеме сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки выраженность большей части побочных эффектов не превышала 2-й степени. Тем не менее следует отметить, что в исследовании, в рамках которого осуществлялась длительная терапия сорафенибом, у двух пациентов наблюдалась алопеция 3-й степени. Кожная токсичность 3-й степени наблюдалась у 9 из 14 пациентов, принимавших сорафениб в дозе 600 мг 2 раза в сутки. Миелосупрессия 3–4-й степени и отклонения биохимических параметров отмечались редко. Тяжелых видов гематологической, сердечно-сосудистой, печеночной и почечной токсичности при использовании сорафениба в этих клинических испытаниях не наблюдалось. В четырех исследованиях I фазы арте-



риальная гипертензия, требовавшая медицинского вмешательства, отмечалась у 5–11% больных (3-я или 4-я степень в 0–5% случаев). Кроме того, наблюдались и другие виды токсичности: мукозиты, костно-мышечные боли, повышение уровня печеночных ферментов. Описаны случаи диффузной желтой пигментации, а также обратной дорсальной лейкоэнцефалопатии и обратимого эритроцитоза [3]. В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал противоопухолевую активность; преимущественно, эффективность препарата выражалась в стабилизации болезни. Во всех 4 исследованиях пациенты были разделены на группы и получали препарат в дозировке 200 мг два раза в сутки или более. Убедительной зависимости эффекта терапии от дозы препарата не наблюдалось. Среди случаев эффективного лечения превалировала стабилизация болезни, ее частота составила 28% (38/137), только у двух больных из 137 наблюдалась частичная регрессия. В исследовании продолженной I фазы у 5 пациентов (11%) отмечалась длительная стабилизация болезни – более 12 месяцев. У одного больного почечно-клеточным раком наблюдалась стабилизация болезни на протяжении около двух лет (до этого пациент имел прогрессирование болезни после трех линий лечения). Кроме того, у двух пациентов с почечно-клеточным раком наблюдалась стабилизация болезни длительностью более 1 года, а у 50% больных гепатоцеллюлярным раком стабилизация болезни длилась не менее 6 месяцев [3].

Результаты I фазы клинических исследований послужили основанием для продолжения дальнейшего изучения препарата. M.J. Ratain и соавт. опубликовали результаты исследования II фазы, в которое было включено 202 больных с метастатическим почечно-клеточным раком [4]. Пациенты получали 400 мг сорафениба два раза в сутки в течение 12 недель, после чего проводилась оценка эффективности лечения с помощью радиологических методов.

Пациенты, у которых наблюдалась частичная регрессия опухоли более чем на 25% (79 пациентов из 202), продолжили прием сорафениба; у больных с увеличением контрольных очагов более чем на 25% сорафениб был отменен. Оставшиеся 65 больных, у которых наблюдалось уменьшение опухоли менее чем на 25%, были рандомизированы в 2 группы: больные первой получали исследуемый препарат, больные второй – плацебо. Лечение было продолжено в течение 12 недель. При анализе полученных результатов выяснилось, что в группе сорафениба, набранной из 65 пациентов, на первом этапе лечения продемонстрировавших уменьшение опухоли менее чем на 25%, выживаемость без прогрессирования в течение 12 недель была гораздо выше по сравнению с группой плацебо – 50% (16 больных из 32) против 18% (6 пациентов из 33). Выживаемость без прогрессирования также была выше в группе сорафениба (медиана – 163 дня) по сравнению с группой плацебо (медиана – 41 день). На основании полученных результатов были проведены клинические исследования III фазы.

R.J. Motzer и соавт. опубликовали данные международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности сорафениба по сравнению с плацебо у больных с прогрессированием почечно-клеточного рака после первой линии лечения [5]. Пациенты были рандомизированы в две группы – группа больных, получавших сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки в прерывистом режиме, и группа плацебо. В исследование были включены 902 пациента, целью исследования являлась оценка общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты группы сорафениба статистически значительно превосходили пациентов в группе плацебо по показателю безрецидивной выживаемости (медиана – 167 дней и 84 дня соответственно). Полученные результаты не зависели от характеристик пациентов – объективного состояния, возраста, предшествующей те-

В настоящее время сорафениб является одним из немногих эффективных лекарственных средств при гепатоцеллюлярном раке – болезни, при которой до определенного времени пациенты не имели никаких вариантов лекарственного лечения.

рапии и принадлежности к любой из групп риска по шкале Мемориального онкологического центра Слоана – Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, MSKCC). В связи с установленной эффективностью сорафениба комитет исследователей рекомендовал приостановить исследование и начать терапию сорафенибом у больных из группы плацебо, после чего 48% пациентов из этой группы стали получать сорафениб. В итоге, при анализе результатов, полученных после смены терапии в группе плацебо, оказалось, что сорафениб статистически значительно увеличивает общую выживаемость: 17,8 месяца по сравнению с 14,3 месяца соответственно. Эффективность сорафениба при почечно-клеточном раке послужила основанием для изучения комбинаций на его основе. S. Bracarda и соавт. исследовали комбинацию сорафениба и интерферона-альфа в высокодозном и стандартном режимах [6]. Всего в исследование было включено 63 пациента, составивших 2 группы: группа А – 31 пациент получал сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки + интерферон-2-альфа по 3 млн ЕД 5 дней в неделю, группа Б – 32 пациента получали сорафениб в той же дозе + интерферон-2-альфа по 9 млн ЕД 3 раза в неделю. Частичный ответ в обеих группах составил 25,4%: 29% в группе А и 22% в группе Б. Стабилизация болезни наблюдалась в 41,3% случаев (26 пациентов): в 29% случаев в группе А и 53% – в группе Б. У 33,3% (21 человек) отмечалось прогрессирование заболевания.



В совокупности с другими препаратами, применяемыми при раке почки, сорафениб дает значимое увеличение выживаемости и длительный контроль заболевания.

В настоящее время сорафениб является одним из стандартных эффективных вариантов лечения рака почки во второй и третьей линиях терапии. Обладая низкой токсичностью и существенным противоопухолевым эффектом, сорафениб может быть рекомендован для применения всем пациентам с почечно-клеточным раком, подлежащим проведению противоопухолевого лечения. В совокупности с другими препаратами, применяемыми при раке почки, сорафениб дает значимое увеличение выживаемости и длительный контроль над болезнью. Принимая во внимание эффективность сорафениба у нескольких больных гепатоцеллюлярным раком в I фазе клинических испытаний, была начата II фаза исследования. G. Abou-Alfa и соавт. изучали эффективность сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у больных гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших лекарственного лечения [7]. В ходе исследования, в котором приняли участие 137 пациентов, были достигнуты следующие результаты: в 2,2% случаев (3 пациента) наблюдалась частичная регрессия опухоли, у 36,5% пациентов (50 человек) отмечалась стабилизация болезни. Длительность достигнутых результатов составляла более 16 недель. Общая медиана времени до прогрессирования составила 4,2 месяца, но у пациентов с эффектом в виде частичной регрессии опухоли она составила от 12 до 14,5 месяца. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца. Исследование показало хорошую переносимость лечения. Токсичность 3–4-й степени наблюдалась редко, наиболее частыми ее видами были астения –

9,5%, диарея – 8% и ладонно-подошвенный синдром – 5%.

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного международного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования III фазы SHARP [8], на основании результатов которого сорафениб был одобрен для применения при гепатоцеллюлярном раке. В исследование были включены 602 пациента с объективным статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – шкала Восточной объединенной онкологической группы) 0–2 балла и печеночной функцией, соответствующей классу А по шкале Чайлда – Пью; 299 из этих пациентов после рандомизации попали в группу сорафениба, а 303 – в группу плацебо.

На момент второго промежуточного анализа была изучена общая выживаемость 321 пациента. Оказалось, что медиана общей выживаемости в группе сорафениба составила 10,7 месяца против 7,9 месяца в группе плацебо. На этом основании комитет исследователей рекомендовал досрочное прекращение исследования, и далее всем пациентам в группе плацебо было предложено лечение с применением сорафениба. Контроль заболевания был достигнут в 43% случаев, а медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяца в группе сорафениба и 2,8 месяца в группе плацебо. Частота токсичности 3-й степени не превышала 8% (диарея и ладонно-подошвенный синдром). Опубликованные в 2008 г. результаты исследования изменили стандарты лечения гепатоцеллюлярного рака. Сегодня сорафениб показан больным с данным заболеванием, не подлежащим хирургическому лечению, трансплантации печени, а также при наличии метастатической болезни.

В настоящее время препарат является одним из немногих эффективных лекарственных средств при гепатоцеллюлярном раке – болезни, при которой до определенного времени пациенты не имели никаких вариантов лекарственно-

го лечения. Умеренный профиль токсичности и доказанная эффективность позволяют считать сорафениб одним из немногочисленных препаратов выбора при гепатоцеллюлярном раке.

Эффективность сорафениба при раке щитовидной железы определялась в нескольких исследованиях II фазы. В 2008 г. G. Vandana и соавт. опубликовали данные о применении сорафениба при метастатическом радиойодрефрактерном раке щитовидной железы [9]. В исследование было включено 30 пациентов с метастатическим или нерезектабельным раком щитовидной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии радиоидом и одной линии лекарственного лечения (ингибиторы тирозинкиназы, вакцина или моноклональные антитела). У 7 пациентов (23%) наблюдалась частичная регрессия (длительностью от 18 до 84 недель), у 16 пациентов (53%) отмечалась стабилизация болезни (длительностью от 14 до 89 недель). Медиана безрецидивной выживаемости составила 79 недель. Токсичность в данном исследовании была низкой и аналогичной таковой в других исследованиях сорафениба.

M. Brose и соавт. в 2010 г. инициировали многоцентровое двойное слепое рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности сорафениба у больных радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы DECISION [10]. Окончательные результаты исследования в настоящее время еще не опубликованы. В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал эффективность в отношении мягкотканых сарком. На основании этих данных было инициировано исследование препарата для лечения сарком различной гистологической структуры [11]. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от гистологического типа саркомы. В каждую группу было включено по 12 пациентов; если



в результате лечения среди них наблюдался хотя бы один случай объективного эффекта по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – Критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях), дополнительно набирались еще 25 больных. Только в группе ангиосарком объективный эффект по критериям RECIST наблюдался у 5 больных из 37 (14%). Медиана безрецидивной выживаемости составила 3,2 месяца, медиана общей выживаемости достигла 14,3 месяца.

На основании механизма действия (возможность блокировать тирозинкиназу трансмембранного белка C-kit, подавляя этот сигнальный путь) сорафениб был исследован в доклинических испытаниях, где продемонстрировал эффективность на клеточных линиях гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), резистентной к стандартным ингибиторам тирозинкиназ [12]. Это послужило основанием для проведения II фазы клинических исследований применения сорафениба при ГИСО.

В одно из таких исследований были включены 38 пациентов с ГИСО, имевших прогрессирование болезни после терапии иматинибом и сунитинибом по критериям RECIST [13]. У 74% пациентов на момент включения в исследование были метастазы в печени. Первичная лекарственная резистентность к иматинибу (ПИ) и сунитинибу (ПС) наблюдалась в 3 и 59% случаев соответственно. Больные получали сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, медиана количества циклов была равна 4 (1–40), 42% пациентов получали сорафениб более 6 месяцев, 26% – более 12 месяцев. Редукция дозы препарата осуществлялась в 61% случаев. Контроль заболевания был достигнут в 68% случаев: частичная регрессия опухоли – в 13% (1 пациент с ПИ, 4 больных с ПС), стабилизация болезни – в 55% (3 пациента с ПИ, 18 больных с ПС). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,2 месяца, а медиана общей выживаемости – 11,6 месяца.

В 2011 г. А. Italiano и соавт. опубликовали ретроспективный анализ результатов лечения в 9 центрах больных ГИСО, резистентных к терапии иматинибом и сунитинибом [14]. Изучалась эффективность сорафениба в 3-й и 4-й линии лечения, по сравнению с иматинибом или нилотинибом, или поддерживающим лечением. Оказалось, что в 3-й линии лечения сорафениб обеспечил достижение наибольшей безрецидивной выживаемости – 6,1 месяца, не продемонстрировав при этом улучшения общей выживаемости; в 4-й линии лечения безрецидивная выживаемость составила 7,5 месяца, а общая выживаемость достигла 11,5 месяца.

Таким образом, сорафениб может рассматриваться в качестве одного из вариантов эффективной лекарственной терапии в 3-й или 4-й линии лечения ГИСО. Для пациентов, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после применения двух-трех линий лечения стандартными ингибиторами тирозинкиназ, сорафениб может быть эффективной альтернативой симптоматическому лечению (в первую очередь, для проведения четвертой линии лечения). Также сорафениб оказался эффективным при лечении десмоидных опухолей. М. Gounder и соавт. провели исследование, в которое включили 11 первичных пациентов и 15 пациентов, которые в среднем получили 2 линии лечения [15]. Медиана длительности лечения составила 6 месяцев (2–29). Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST 1.1, под которые подошло 24 пациента. У 6 из 24 пациентов (25%) отмечалась частичная регрессия, у 17 пациентов (70%) – стабилизация болезни. Прогрессирование заболевания было зафиксировано у 1 пациента. Учитывая ограниченный набор лекарственных средств, высокую вероятность рецидива болезни после хирургического лечения, эффективность сорафениба, наряду с другими препаратами, дает пациентам, не являющимся кандидатами для хирургического лечения,

существенную дополнительную возможность лекарственной терапии. Таким пациентам сорафениб может принести значительную выгоду в контроле над болезнью.

Одним из перспективных направлений является изучение комбинаций с включением сорафениба в схему лечения.

Эффективность сорафениба в комбинации с капецитабином изучалась при местнораспространенном и метастатическом HER2-негативном раке молочной железы в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании IIb фазы. В исследование было включено 229 пациентов, нуждавшихся в проведении первой или второй линии лечения, которые получали лекарственную терапию в режиме: капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> ± сорафениб 400 мг 2 раза в сутки. Установлено, что добавление к режиму терапии сорафениба существенно увеличивает безрецидивную выживаемость (6,4 против 4,1 месяца) [16]. Сорафениб был изучен и оказался эффективным вариантом лечения в качестве первой, второй и даже третьей линии лечения для большого ряда злокачественных опухолей. Для многих пациентов, не имевших ранее надежды на сколько-нибудь эффективное лечение, препарат оказался возможностью для значимого увеличения выживаемости, достижения контроля заболевания при умеренном и достаточно узком профиле токсичности. Основными и наиболее актуальными показателями для применения сорафениба, безусловно, являются гепатоцеллюлярный и почечно-клеточный рак. Однако, как показывают данные приведенных исследований, это не единственная ниша для препарата, и он может быть использован для терапии целого ряда злокачественных опухолей.

Сорафениб продолжает изучаться в большом количестве клинических исследований, и перспективным направлением является использование его в комбинации с различными режимами химиотерапии и/или другими таргетными препаратами. ☺